

УДК: 618.11-006.6:575.113:575.24

ОСОБЕННОСТИ РАКА ЯИЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ С МУТАЦИЕЙ *BRCA1* 5382insC

А.Б. Виллерт¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Н.С. Родичева¹, А.А. Иванова¹,
Н.В. Чердынцева¹, С.Л. Стуканов¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: avillert@yandex.ru¹

Молекулярно-генетические особенности опухоли у больных раком яичников определяют особенности клинического течения и эффективность лечения. Цель работы – изучить частоту мутации *BRCA1* 5382insC у больных раком яичников в Сибирском регионе на примере Томской области и выявить основные клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности заболевания. Показано, что частота выявления мутации *BRCA1* 5382insC среди больных РЯ Томской области не отличается от средних показателей по РФ и составляет 9,19 %. Ответ на платиносодержащие режимы химиотерапии в виде частичной регрессии отмечается у 75 % больных РЯ с мутацией *BRCA1* 5382insC. Оптимальность выполнения циторедукции является значимым фактором прогноза эффективности лечения наследственного РЯ, ассоциированного с мутацией *BRCA1* 5382insC.

Ключевые слова: рак яичников, мутации в гене *BRCA*, клинико-морфологические, иммуногистохимические особенности, эффективность лечения.

OVARIAN CANCER IN PATIENTS WITH *BRCA1* 5382insC MUTATION

A.B. Villert¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, N.S. Rodicheva¹, A.A. Ivanova¹,
N.V. Cherdyntseva¹, S.L. Stukanov¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹,
Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, e-mail: avillert@yandex.ru¹

Molecular genetic characteristics of the ovarian tumors can provide much quicker information about treatment effectiveness. The paper was aimed to study the frequency of *BRCA1* 5382insC mutation among ovarian cancer patients living in Siberia (the Tomsk region) and to detect the main clinical morphological and immunohistochemical characteristics of this disease. It was found that the frequency of *BRCA1* 5382insC mutation among ovarian cancer patients in the Tomsk region was 9.19 %. The partial response to platinum-based chemotherapy was observed in 75 % of ovarian cancer patients having *BRCA1* 5382insC mutation. Optimal cytoreduction is a significant predictor of the treatment effectiveness of hereditary ovarian cancer associated with *BRCA1* 5382insC mutation.

Key words: ovarian cancer, *BRCA1* 5382insC mutation, clinical morphological and immunohistochemical characteristics, treatment efficiency.

В России рак яичников (РЯ) стабильно остается ведущей причиной смертности от онкогинекологических заболеваний у женщин и пятой по частоте причиной смерти от рака в целом [3]. По данным эпидемиологических исследований и анализа семейной истории, около 10 % больных наследуют от родителей гены предрасположенности к РЯ. В настоящее время среди идентифицированных, по крайней мере, восьми наследственных синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению рака органов женской репродуктивной системы, на синдром рака молочной железы и яичников (breast-ovarian cancer syndrom) приходится 90–95 % всех случаев наследственного рака. Большинство случаев наследственного РЯ связано с герминальными мутациями гена *BRCA1*

[32]. Наиболее частой является мутация 5382insC в гене *BRCA1*. Исследования по оценке частоты встречаемости мутаций в гене *BRCA1* в РФ немногочисленны и охватывают небольшие когорты обследуемых. Частота мутаций *BRCA1* 5382insC у больных РЯ различных регионов РФ составляет 4,1–19,1 % [7, 9, 10, 20, 33]. Наименьшая частота встречаемости мутации *BRCA1* 5382insC выявлена у больных Сибирского региона (4,1 %) [1, 2]. В Центральном и Северо-Западном регионах РФ встречаемость данной мутации варьирует от 8,82 до 16 % [9, 10, 33]. Наиболее высокая частота встречаемости была выявлена в Южном регионе РФ – у 19,2 % больных РЯ [6–8].

Мутации в гене *BRCA1* приводят к высокому риску развития РЯ в течение жизни, накладывают

особенности на его клиническое течение, а также являются одним из факторов, определяющих чувствительность к химиотерапии [4, 14]. Клетки опухоли яичника в результате мутаций в генах репарации *BRCA1/2* отличаются высокой чувствительностью к производным платины [11]. Однако исследования последних лет показывают, что каждая из мутаций генов *BRCA* может потребовать различной стратегии ведения больных РЯ, поскольку они отличаются по своему влиянию на процессы репарации ДНК. Мутации *BRCA2* изменяют активность белка RAD 51, который необходим для репарации разрывов двойной цепочки ДНК путем гомологичной рекомбинации. Ген *BRCA1* выполняет множественные функции, включая реакцию на повреждение ДНК и контролирующую функцию, поэтому его мутация может настроить клетку на путь онкогенеза, делая её резистентной к некоторым химиотерапевтическим агентам (например, к цисплатину). Поэтому больные с высокодифференцированным серозным РЯ в случае мутации *BRCA2* отличаются более высокими показателями выживаемости и ответа на химиотерапию, по сравнению с пациентками, несущими другие мутации гена *BRCA*, ассоциированные с высокой геномной нестабильностью. В связи с этим не вызывает сомнений необходимость ДНК-тестирования на предмет наличия мутации у всех больных РЯ для принятия решения о стратегии лечения.

Цель исследования – изучить удельный вес больных РЯ с мутацией 5382insC в гене *BRCA1* и выявить основные клинко-морфологические особенности у пациенток в Сибирском регионе.

Материал и методы

В работе использовали образцы ДНК, выделенные из крови 87 больных с верифицированным диагнозом «рак яичников», получавших лечение в гинекологическом отделении Томского НИИ онкологии в период с 2004 по 2013 г. Возраст пациенток варьировал от 23 до 74 лет ($52,2 \pm 7,4$ года). Диагноз РЯ был установлен согласно критериям международной морфологической классификации опухолей яичников ВОЗ (Lion, 2003). Лечение включало циторедуктивную операцию, неоадьювантную и адьювантную химиотерапию. Исследование проводилось с разрешения биоэтического комитета Томского НИИ онкологии и соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии

с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками (2000 г.) и «Правилами клинической практики в РФ», утвержденными Приказом № 266 Минздрава РФ от 19.06.2003. У всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом для анализа ДНК служила венозная кровь, которая забиралась утром натощак в вакуумную систему забора крови с ЭДТА (5 мл). Геномная ДНК выделялась методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой К. Концентрацию ДНК и чистоту выделения оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA). Детекция мутации *BRCA1* 5382insC в геномной ДНК проводилась с использованием набора реагентов (Биолинк, Новосибирск) методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе «CFX96» (Bio-Rad, США) согласно инструкции производителя.

Забор материала для морфологического исследования проводился при выполнении оперативного вмешательства на этапе лапароскопического хирургического стадирования или циторедуктивной операции. Морфологическое исследование проводилось с использованием светоптической микроскопии с окраской срезов гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием мышиных антител фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5), готовых к применению антител фирмы «Novocastra» к рецепторам прогестерона (клон PgR636), мышиных антител фирмы «Novocastra» к PTEN в разведении 1:100 (клон 28H6), мышиных антител к рецепторам андрогенов фирмы «Dako» в рабочем разведении 1:75 (клон AR441), мышиных антител к P53 фирмы «Novocastra» в разведении 1:100 (клон CM1), антител к VEGF фирмы «Dako» в разведении 1:100 (клон VG1), готовых к применению антител к Bcl-2 фирмы «Dako» (клон 124), поликлональных кроличьих антител к C-erb-B2/HER2/neu фирмы «Dako» в разведении 1:250.

Статистическую обработку выполняли при помощи программы STATISTICA 10,0 for Windows.

Результаты исследования

Анализ встречаемости мутации *BRCA1* 5382insC проведен у больных РЯ без учета семейной истории

заболевания. Из 87 образцов ДНК, выделенных из крови пациентов с диагнозом «рак яичников», было выявлено 8 (9,19 %) образцов, гетерозиготных по мутации *BRCA1* 5382insC. Средний возрастной показатель у больных РЯ с мутацией *BRCA1* 5382insC и без мутации статистически значимо не отличался – $49,87 \pm 7,71$ года и $51,34 \pm 10,86$ года соответственно.

Удельный вес больных с диссеминированными формами РЯ был высоким в обеих группах. У больных РЯ с герминальной мутацией IIIc стадия выявлена у 77,5 % больных, IV стадия – у 25 % больных, в группе больных без мутации – у 50 % и 20,3 % соответственно. Среди больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ в 2 наблюдениях была выявлена опухоль I и II стадий, после завершения лечения была достигнута стойкая ремиссия. В группе без мутации доля больных с I–II стадиями также составляла 25 %.

Выявлено, что в 20 % случаев наследственного РЯ опухоль была в составе полинеоплазий с раком молочной железы (РМЖ). Анализ семейного анамнеза выявил, что среди родственников 1-й и 2-й степени родства он был отягощен по РЯ, РМЖ, раку поджелудочной железы, желудка и прямой кишки. У больных РЯ без мутации первично-множественные опухоли (ПМО) наблюдались реже – у 12,3 % ($p=0,308$). Возраст постановки диагноза РЯ у больных с ПМО при наличии мутации и без мутации не отличался и составил $43,0 \pm 12,0$ лет и $39,0 \pm 11,56$ года соответственно ($p>0,05$).

Во всех наблюдениях при наличии мутации *BRCA1* 5382insC были выявлены злокачественные опухоли яичников эпителиального происхождения: в 62,5 % – серозная аденокарцинома, в 25 % – светлоклеточная аденокарцинома, в 14,3 % – опухоль сочетала оба этих компонента. В 86 % случаев РЯ без мутации выявлена серозная аденокарцинома. Эндометриоидный и светлоклеточный варианты аденокарциномы встречались одинаково редко (3,2 %), еще реже – муцинозная и недифференцированная аденокарцинома.

Морфологически при наличии герминальной мутации в 62,5 % случаев степень дифференцировки была низкой, в 25 % – умеренной, в 12,5 % имело место их сочетание. Высокая степень дифференцировки не выявлена ни в одном случае РЯ с мутацией. В группе больных без мутации низкая степень дифференцировки выявлялась

в 52,8 % случаев, а у каждой десятой больной была выявлена аденокарцинома высокой степени дифференцировки.

Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) была проведена всем больным с наследственным РЯ III–IV стадий. Ни в одном случае герминального РЯ не было получено полного ответа опухоли на НАХТ, частичный ответ выявлен в 75 %, стабилизация – в 25 % наблюдений. У больных без мутации НАХТ проведена в 62,6 % случаев. Оценка эффекта НАХТ у больных РЯ без мутации показала, что полная регрессия опухоли наблюдалась в 8,9 %, частичный эффект – в 57,8 %, стабилизация процесса – в 15,6 %. Статистически значимых различий при сравнении групп не выявлено.

Корреляционный анализ выявил, что в группе больных спорадическим РЯ степень регрессии опухоли на фоне НАХТ положительно коррелировала со степенью патоморфоза ($r=0,764$, $p<0,001$), отрицательно – с объемом асцитической жидкости после НАХТ ($r=-0,894$, $p<0,001$), с объемом остаточной опухоли после циторедуктивного вмешательства ($r=-0,580$, $p=0,003$) и уровнем сывороточных маркеров после НАХТ – CA-125 ($r=-0,676$, $p<0,001$), HE4 ($r=-0,694$, $p=0,012$), и после операции – CA-125 ($r=-0,615$, $p=0,014$). Аналогичная закономерность в виде тенденции наблюдалась у больных наследственным РЯ, регрессия опухоли коррелировала с оптимальностью выполнения циторедукции ($r=0,772$, $p=0,048$).

Частота рефрактерного течения была одинаковой в обеих группах больных и составила 20 % – в группе без мутации и 17,8 % – в группе с мутацией. Рецидив заболевания у больных спорадическим РЯ в сроки до 6 мес наблюдался в 10,3 %, в сроки более 6 мес – в 38,5 % (у каждой 2–3 больной). Продолжительность безрецидивного периода у больных с мутацией *BRCA1* 5382insC составила 20,3 мес, у больных без мутации – $17,5 \pm 17,03$ мес.

Анализ иммуногистохимических показателей, включающий определение экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, рецепторов андрогенов, PTEN, P53, VEGF, Bcl-2, C-erb-B2/HER2/neu, показал, что во всех случаях в опухолевой ткани отмечалась умеренная либо выраженная распространенная экспрессия рецепторов эстрогенов (50–70 %), выраженная ядерная экспрессия рецепторов андрогенов и гена супрессора p53. Во всех случаях *BRCA*-позитивного РЯ отсутствовала

экспрессия рецепторов прогестерона, Her2/neu, VEGF и PTEN.

Обсуждение

Полученные данные о частоте мутации *BRCA1* 5382insC при РЯ соответствуют средним значениям по РФ. Нами не получено различий между средними возрастными показателями в группах с наличием мутации и без, хотя, по данным литературы, РЯ и РМЖ у носительниц мутаций генов *BRCA* часто выявляются в молодом возрасте. При оценке возраста выявления рака в двух поколениях семей с установленными мутациями гена *BRCA* этот показатель в текущем поколении составил 42 года (диапазон 28–55 лет), в предыдущем – 48 лет (диапазон 30–72 года) ($p < 0,001$) [25].

Несмотря на наличие ряда прогностически неблагоприятных факторов, некоторые авторы указывают на улучшение показателей выживаемости у больных с мутацией гена *BRCA* [12, 13, 17, 29], хотя другие исследователи такой тенденции не наблюдают [22]. В нашем исследовании группы были сопоставимы по удельному весу диссеминированных и ранних стадий.

Выявленная доля больных РЯ в составе полинеоплазий при наличии мутации гена *BRCA1* была ожидаемо выше, чем в группе больных без мутации – 20 % и 12,3 % соответственно. В работе Ю.Г. Паяниди и др. [5] проведен анализ мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* у больных со спорадическим РЯ и РЯ в составе ПМО. У пациенток со спорадическим РЯ удельный вес случаев с мутацией в гене *BRCA1* составил 10,29 %, в том числе с мутацией 185delAG – 1,47 %, с мутацией 5382insC – 8 %. В группе больных с ПМО с поражением яичников удельный вес больных с мутаций гена *BRCA1* составил 52,63 %, в том числе с мутацией 185delAG – 5,26 %, с 300T>G – 15,79 %, с 4153delA – 5,26 %, с 5382insC – 26,32 %. Таким образом, частота мутаций в группе больных с ПМО была статистически значимо выше по сравнению с группой больных со спорадическим РЯ, а частота мутации 5382insC в группе больных с ПМО ниже, чем в группе с органоспецифическим РЯ [5]. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения ДНК-тестирования на наличие мутации у всех больных РЯ, а также целесообразности секвенирования генов у больных с ПМО с поражением яичников для поиска редких мутаций.

Распределение больных по гистотипам и степени дифференцировки в исследуемых группах может быть подтверждением общепринятой в настоящее время концепции патогенеза злокачественных опухолей яичников эпителиального происхождения. С учетом современных представлений РЯ – собирательный термин, объединяющий злокачественные заболевания, имеющие различный этиопатогенез, о чем свидетельствуют данные о гистопатологических и молекулярно-генетических особенностях РЯ [23]. Высокодифференцированные и низкодифференцированные серозные аденокарциномы считаются различными по своему происхождению видами опухоли. В 2008 г. была предложена классификация, подразделяющая карциномы на 2 группы: тип I и тип II. Опухоли I типа (LG, low grade) чаще всего возникают из пограничной опухоли, характеризуются различными видами мутаций (*KRAS*, *BRAF*, *PTEN* и β -катенин) и являются относительно генетически стабильными. Опухоли II типа (HG, high grade) составляют абсолютное большинство в структуре карцином яичников, являются биологически агрессивными, демонстрируют выраженную генетическую нестабильность и мутацию в гене *p53*. Накапливается все больше сведений, что опухоли второй группы изначально возникают в эпителии, выстилающем брюшину и фаллопиевы трубы, и поражают яичники вторично. Наличие мутаций в генах *p53* и *BRCA* является причиной высокой генетической нестабильности и развитием опухоли с высоким злокачественным фенотипом, а опухоли яичников у больных с герминальной мутацией гена *BRCA* относятся к типу II [23].

Ряд исследований позволил выделить несколько отличных друг от друга молекулярных подтипов G3 серозных карцином яичников, что свидетельствует об их значительной гетерогенности [34, 35]. Экспериментальные данные по анализу около 14500 генов в опухолях яичников продемонстрировали наличие двух разных групп эндометриоидного рака яичников, из которых одни опухоли (классический эндометриоидный рак) в большинстве случаев развиваются на фоне эндометриоза яичников, имеют низкую степень злокачественности [15, 28, 29, 30], другие же эндометриоидные опухоли имеют значительное морфологическое и молекулярное сходство с серозными опухолями, у них отмечены мутации *TP53*, что ставит перед патологами вопрос

об объединении их в одну категорию серозных опухолей. Злокачественные муцинозные опухоли яичников представляют другой молекулярный подтип, удельный вес их составляет 3–4 % первичных карцином яичников, и они всегда высокодифференцированные [23]. Мутации *KRAS* являются ранними событиями в патогенезе этих опухолей [18], ряд исследований свидетельствуют об относительно часто встречающейся амплификации *HER2/neu* (18 %) [26]. Светлоклеточные карциномы встречаются в 10 % случаев РЯ. В них маловероятна дисфункция *BRCA*, в отдельных опухолях встречаются мутации *KRAS*, *BRAF* и *TP53*, но их частота низка. Чаще встречаются мутации *PIK3CA*, инактивирующие мутации *PTEN* и гиперметилирование *TMS-1/ASC*. В половине случаев присутствует мутация *ARID1A*, что считается одним из ранних событий в патогенезе светлоклеточного РЯ. Многие опухоли, которые ранее рассматривались как смешанные, содержащие G3 серозный и эндометриоидный компоненты, G3 серозный и светлоклеточный компоненты, G3 серозный и переходноклеточный компоненты, на основании ряда данных правильно классифицировать как высокозлокачественные (G3) серозные карциномы.

Таким образом, пять основных гистологических типов карциномы яичников: серозная карцинома низкой степени злокачественности (G1, тип I), серозная карцинома умеренной и высокой степени злокачественности (G2–3, тип II), эндометриоидная карцинома, муцинозная карцинома и светлоклеточная аденокарцинома – составляют 98 % случаев РЯ. Эти типы отличаются факторами риска, молекулярными нарушениями, клиническим течением и ответом на химиотерапию.

Исследования последних лет показали, что клетки с нарушенной функцией гена *BRCA* отличаются высокой чувствительностью к производным платины, а также дают возможность предположить, что каждая мутация генов *BRCA* может потребовать различной лечебной стратегии у пациенток, поскольку они отличаются по своему влиянию на процессы репарации ДНК. Полученные нами результаты, касающиеся эффективности химиотерапии у больных с мутацией, не позволяют сделать однозначных выводов, поскольку доля больных с рефрактерным течением заболевания в обеих группах была практически одинакова. Однако описываемая в литературе тенденция в виде сохра-

няющейся чувствительности к препаратам платины на протяжении нескольких рецидивов заболевания при наличии мутации прослеживалась и в нашем исследовании в оставшихся случаях.

Полученные результаты иммуногистохимического исследования опухолей при наличии герминальной мутации гена *BRCA1* характеризовались определенной однородностью: распространенная экспрессия рецепторов эстрогенов (50–70 %), выраженная ядерная экспрессия рецепторов андрогенов и гена супрессора *p53*, отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона, *Her2/neu*, *VEGF* и *PTEN*. Роль стероидных гормонов в этиологии и прогрессии опухолей яичников на данном этапе изучения РЯ окончательно не ясна. Литературные данные, касающиеся рецепторного статуса в опухолевой ткани у больных РЯ, свидетельствуют об ассоциации ER β с продолжительностью безрецидивного периода и общей выживаемостью, наряду с такими предикторами, как стадия заболевания и оптимальность циторедукции [16]. Ранее на 89 образцах опухолевой ткани было показано, что в 33 % случаев наблюдаются рецепторопозитивные опухоли (ER+PR+), в 40 % – рецепторнегативные (ER–PR–), в 20 % – ER+PR–, в 7% – ER–PR+ опухоли [21]. Выживаемость пациенток была напрямую связана с оптимальностью первичной циторедукции, использованием платиносодержащих режимов химиотерапии и экспрессией PR. В другом исследовании, включающем 2933 образца ткани опухоли яичника, выявлено, что экспрессия PR связана с улучшением показателей выживаемости в случае эндометриоидных аденокарцином и HG серозных аденокарцином, а экспрессия ER – с улучшением показателей выживаемости только при эндометриоидном РЯ [31]. Для муцинозных, светлоклеточных и LG серозных карцином яичников такой зависимости выявлено не было. По данным другого исследования, в случае HG серозных карцином яичника высокий уровень экспрессии PR являлся независимым предиктором более высоких показателей выживаемости [31].

Анализ экспрессии рецепторов андрогенов показал, что они гиперэкспрессируются более чем в 90 % опухолей яичников [19, 26, 35]. Более высокие показатели экспрессии AR при РЯ связаны обратной корреляционной связью со стадией заболевания и прямой – с показателями выживаемости и рассматриваются в качестве независимого маркера

увеличения выживаемости у больных серозным РЯ [27].

Выявленное отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона в опухоли у больных РЯ с мутацией гена *BRCA1* пока не может нести предиктивное значение, поскольку данный вариант опухолей принадлежит к группе LG серозных карцином, в отношении которых не показано прогностического значения уровня рецепторов прогестерона. Отсутствие экспрессии VEGF и PTEN в опухолевой ткани согласуется с современными представлениями о канцерогенезе при развитии опухолей высокой степени злокачественности, к которым относятся случаи РЯ на фоне мутации в гене *BRCA1* 5382insC [23].

Интерпретация результатов экспрессии HER2/neu на более многочисленном клиническом материале была бы более объективной. Согласно современным представлениям, мутации этого гена присутствуют у 2/3 LG карцином яичника, в отличие от HG карцином у больных с мутацией гена *BRCA1*. По другим данным, не учитывающим *BRCA*-статус, уровень экспрессии HER2 в опухоли при РЯ варьирует, а гиперэкспрессия обнаруживается в 20–30 % [24]. Выявленный нами высокий уровень экспрессии гена *p53* у больных с наследственным РЯ, наоборот, соответствует современной концепции патогенеза РЯ [23], поскольку при развитии опухолей II типа мутация гена *p53* рассматривается как раннее событие патогенеза.

Таким образом, частота выявления мутации *BRCA1* 5382insC среди больных РЯ Томской области не отличается от средних показателей по РФ и составляет 9,19 %. Ответ на платиносодержащие режимы химиотерапии в виде частичной регрессии отмечается у 75 % больных РЯ с мутацией *BRCA1* 5382insC. Оптимальность выполнения циторедукции является значимым фактором прогноза эффективности лечения наследственного РЯ, ассоциированного с мутацией *BRCA1* 5382insC. Наличие РЯ в составе полинеоплазий является основанием для ДНК-диагностики и медико-генетического консультирования здоровых родственников у этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисименко М.С., Афанасьева Н.А., Часовникова О.Б., Красильников С.Э., Гуляева Л.Ф., Коваленко С.П. Анализ встречаемости мутации 5382insC в гене *BRCA1* у больных раком яичников в Сибирском регионе // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 4. С. 39–42.
2. Анисименко М.С., Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Францкевич О.З., Демченко Д.О., Черынцева Н.В., Коваленко С.П., Ляхович В.В. Распространенность онкологически значимых мутаций среди жителей г. Новосибирска // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике: Сб. науч. трудов. Новосибирск, 2010. С. 143–149.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 3. С. 8–156.
4. Имянитов И.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб., 2007. 211 с.
5. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Сельчук В.Ю., Казубская Т.П., Федорова О.Е., Куталия П.З. Рак яичников и полинеоплазии // Проблемы репродукции. 2009. № 2. С. 83–86.
6. Порханова Н.В., Крылова Н.Ю., Пономарева Д.Н. Высокая частота мутаций в гене *BRCA1* в спорадических раках яичников // Материалы XI Российского онкологического конгресса. М., 2007. С. 59.
7. Порханова Н.В. Мутации в гене *BRCA1* как причина развития спорадического рака яичников // Кубанский научный медицинский вестник. 2008. № 6. С. 57–59.
8. Порханова Н.В. Роль генетического скрининга в профилактике, диагностике и лечении рака яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2009. 48 с.
9. Смирнова Т.Ю., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н., Тюлядин С.А., Гарькавец Р.Ф., Гинтер Е.К., Карпунин А.В. Высокая частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* при раке яичников // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 144, № 7. С. 93–95.
10. Федорова О.Е., Любченко Л.Н., Паяниди Ю.Г., Казубская Т.П., Амосенко Ф.А., Гарькавец Р.Ф., Заседателев А.С., Наседкина Т.В. Использование биочипов при изучении распространенных мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* у больных органоспецифическим раком яичников и первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (российская популяция) // Молекулярная биология. 2007. № 1. С. 37–42.
11. Auden M., Penson R. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD 2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer // ASCO, 2009. Abstr. 5500.
12. Ben David Y., Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G., Friedman E., Beck B.D., Beller U., Ben-Baruch G., Fishman A., Levavi H., Lubin F., Menczer J., Piura B., Struwing J.P., Modan B. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20 (2). P. 463–466.
13. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G., Bogomolny F., Meresko D.L., Saigo P.E., Almadrone L.A., Barakat R.R., Brown C.L., Chi D.S., Curtin J.P., Poynor E.A., Hoskins W.J. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer // JAMA. 2000. Vol. 283 (17). P. 2260–2265.
14. Carser J., Quinn J. BRCA1 protein expression as a predictor of outcome following chemotherapy in sporadic epithelial ovarian cancer // ASCO, 2009. Abs. 5527.
15. Catasús L., Bussaglia E., Rodriguez I., Gallardo A., Pons C., Irving J.A., Prat J. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas // Hum. Pathol. 2004. Vol. 35 (11). P. 1360–1368.
16. Chan K.K., Wei N., Liu S.S., Xiao-Yun L., Cheung A.N., Ngan H.Y. Estrogen receptor subtypes in ovarian cancer: a clinical correlation // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 111 (1). P. 144–151.
17. Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G., Ben-David Y., Lubin F., Friedman E., Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2008. № 26 (1). P. 20–25. doi:10.1200/JCO.2007.11.6905.
18. Cuatrecasas M., Villanueva A., Matias-Guiu X., Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases // Cancer. 1997. Vol. 79 (8). P. 1581–1586.

19. Elattar A., Warburton K.G., Mukhopadhyay A., Freer R.M., Shaheen F., Cross P., Plummer E.R., Robson C.N., Edmondson R.J. Androgen receptor expression is a biological marker for androgen sensitivity in high grade serous epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 124 (1). P. 142–147. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.004.
20. Fedorova O.E., Lyubchenko L.N., Payanidi Yu.G., Kazubskaya T.P., Amosenko F.A., Garkavtseva R.F., Zasedatelev A.S., Nasedkina T.V. Analysis of BRCA1/2 and CHEK2 Common Mutations in Ovarian Cancer and Primary Multiple Tumors Involving the Ovaries (Russian Population) // *Mol. Biol.* 2007. Vol. 41 (1). P. 32–36.
21. Harding M., Cowan S., Hole D., Cassidy L., Kitchener H., Davis J., Leake R. Estrogen and progesterone receptors in ovarian cancer // *Cancer.* 1990. Vol. 65 (3). P. 486–491.
22. Johannsson, O.T., Ranstam J., Borg A., Olsson H. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden // *H. J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16 (2). P. 397–404.
23. Kurman R.J., Shih Ie. M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm // *Hum. Pathol.* 2011. Vol. 42 (7). P. 918–931. doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.003.
24. Leary J.A., Edwards B.G., Houghton C.R., Kefford R.F., Friedlander M.L. Amplification of HER-2/neu oncogene in human ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 1992. Vol. 2 (6). P. 291–294.
25. Liiton J.K., Ready K., Chen H., Gutierrez-Barrera A., Etzel C.J., Meric-Bernstam F., Gonzalez-Angulo A.M., Le-Petross H., Lu K., Horobagyi G.N., Arun B.K. Earlier age of onset of BRCA mutation-related cancers in subsequent generations // *Cancer.* 2012. Vol. 118 (2). P. 321–325. doi: 10.1002/cncr.26284.
26. McAlpine J.N., Wiegand K.C., Vang R., Ronnett B.M., Adamiak A., Köbel M., Kalloger S.E., Swenerton K.D., Huntsman D.G., Gilks C.B., Miller D.M. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy // *BMC Cancer.* 2009 Vol. 10 (9). P. 433. doi: 10.1186/1471-2407-9-433.
27. Nodin B., Zendeirokh N., Jenny Brändstedt, Nilsson E., Manjer J., Brennan D., Jirstrom K. Increased androgen receptor expression in serous carcinoma of the ovary is associated with an improved survival // *J. Ovarian Res.* 2010. Vol. 17 (3). P. 14. doi: 10.1186/1757-2215-3-14.
28. Obata K., Morland S.J., Watson R.H., Hitchcock A., Chenevix-Trench G., Thomas E.J., Campbell I.G. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58 (10). P. 2095–2097.
29. Palacios J., Gamallo C. Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58 (7). P. 1344–1347.
30. Sato N., Tsunoda H., Nishida M., Morishita Y., Takimoto Y., Kubo T., Noguchi M. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60 (24). P. 7052–7056.
31. Sieh W., Köbel M., Longacre T., Bowtell D., deFazio A., Goodman M., Høgdall E., Deen S., Wentzensen N., Moysich K.B., Brenton J.D., Clarke B.A., Menon U., Gilks C.B., Kim A., Madore J., Fereday S., George J., Galletta L., Lurie G., Wilkens L.R., Carney M.E., Thompson P.J., Matsuno R.K., Kjær S.K., Jensen A., Høgdall C., Kalli K.R., Fridley B.L., Keeney G.L., Vierkant R.A., Cunningham J.M., Brinton L.A., Yang H.P., Sherman M.E., Garcia-Closas M., Lissowska J., Odunsi K., Morrison C., Lele S., Bshara W., Sucheston L., Jimenez-Linan M., Driver K., Alsop J., Mack M., McGuire V., Rothstein J.H., Rosen B.P., Bernardini M.Q., Mackay H., Oza A., Wozniak E.L., Benjamin E., Gentry-Maharaj A., Gayther S.A., Tinker A.V., Prentice L.M., Chow C., Anglesio M.S., Johnatty S.E., Chenevix-Trench G., Whittemore A.S., Pharoah P.D., Goode E.L., Huntsman D.G., Ramus S.J. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14 (9). P. 853–862. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70253-5.
32. Stratton I.F., Tompson D., Bowbow L. The genetic epidemiology of early-onset epithelial ovarian cancer. A population-based study // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. Vol. 65. P. 1725–1732.
33. Susptsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Grodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenko N.N., Shiyanov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Yu., Matsko D.E., Maximov S.Ya., Urmancheeva A.F., Porhanova N.V., Imyanitov E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2009. Vol. 7 (1). P. 5. doi: 10.1186/1897-4287-7-5.
34. Tothill R.W., Tinker A.V., George J., Brown R., Fox S.B., Lade S., Johnson D.S., Trivett M.K., Etemadmoghadam D., Locandro B., Traficante N., Fereday S., Hung J.A., Chiew Y.E., Haviv I., Australian Ovarian Cancer Study Group, Gertig D., DeFazio A., Bowtell D.D. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome // *J. Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14 (16). P. 5198–5208. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0196.
35. Vang R., Shih I., Kurman R.J. Ovarian Low-grade and High-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems // *Adv. Anat. Pathol.* 2009. Vol. 16. № 5. P. 267–282. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181b4fffa. Review.

Поступила 30.09.14

REFERENCES

1. Anisimenko M.S., Afanas'eva N.A., Chasovnikova O.B., Krasil'nikov S.Je., Guljaeva L.F., Kovalenko S.P. The incidence of mutation BRCA1 5382insC in ovarian cancer patients in Siberian region, Russia // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2012. № 4. P. 39–42. [in Russian]
2. Anisimenko M.S., Chasovnikova O.B., Mitrofanov D.V., Frankevich O.Z., Demchenko D.O., Cherdynceva N.V., Kovalenko S.P., Ljahovich V.V. Prevalence of BRCA mutations among residents of Novosibirsk city // *Molekuljarno-biologicheskie tehnologii v medicinskoj praktike. Sb. nauch. trudov. Novosibirsk.* 2010. P. 143–149. [in Russian]
3. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2007 // *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN.* 2009. Vol. 20 (3). P. 8–156. [in Russian]
4. Imjanitov I.N., Hanson K.P. Molecular oncology: clinical aspects. Spb., 2007. 211 p. [in Russian]
5. Pajanidi Ju.G., Zhordaniya K.I., Sel'chuk V.Ju., Kazubskaja T.P., Fedorova O.Je., Kutalija P.Z. Ovarian cancer and polineoplasia // *Problemy reprodukcii.* 2009. № 2. P. 83–86. [in Russian]
6. Porhanova N.V., Krylova N.Ju., Ponomareva D.N. High incidence of BRCA1 mutations in sporadic ovarian carcinomas // *Materialy XI Rossijskogo onkologicheskogo kongressa. M., 2007. P. 59. [in Russian]*
7. Porhanova N.V. Mutation in BRCA-1-gene as a cause of sporadic ovarian cancer // *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2008. № 6. P. 57–59. [in Russian]
8. Porhanova N.V. The role of genetic screening in prevention, diagnosis and treatment of ovarian cancer: Author's thesis. Rostov n/D, 2009. 48 p. [in Russian]
9. Smirnova T.Ju., Pospeshova N.I., Ljubchenko L.N., Tjuljandin S.A., Gar'kavceva R.F., Ginter E.K., Karpuhin A.V. High incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2007. Vol. 144 (7). P. 93–95. [in Russian]
10. Fedorova O.E., Ljubchenko L.N., Pajanidi Ju.G., Kazubskaja T.P., Amosenko F.A., Gar'kavceva R.F., Zasedatelev A.S., Nasedkina T.V. Biochip analysis of BRCA1/2 and CHEK2 common mutations in ovarian cancer and primary multiple tumors involving the ovaries (Russian population) // *Molekuljarnaja biologija.* 2007. № 4. P. 37–42. [in Russian]
11. Auden M., Penson R. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib(AZD 2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer // *ASCO.* 2009. Abstr. 5500.
12. Ben David Y., Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G., Friedman E., Beck B.D., Beller U., Ben-Baruch G., Fishman A., Levavi H., Lubin F., Menczer J., Piura B., Struwing J.P., Modan B. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20 (2). P. 463–466.
13. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G., Bogomolnii F., Meresko D.L., Saigo P.E., Almadrones L.A., Barakat R.R., Brown C.L., Chi D.S., Curtin J.P., Poyner E.A., Hoskins W.J. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer // *JAMA.* 2000. Vol. 283 (17). P. 2260–2265.

14. Carser J., Quinn J. BRCA1 protein expression as a predictor of outcome following chemotherapy in sporadic epithelial ovarian cancer // ASCO. 2009. Abs. 5527.
15. Catasús L., Bussaglia E., Rodríguez I., Gallardo A., Pons C., Irving J.A., Prat J. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas // Hum. Pathol. 2004. Vol. 35 (11). P. 1360–1368.
16. Chan K.K., Wei N., Liu S.S., Xiao-Yun L., Cheung A.N., Ngan H.Y. Estrogen receptor subtypes in ovarian cancer: a clinical correlation // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 111 (1). P. 144–151.
17. Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G., Ben-David Y., Lubin F., Friedman E., Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2008. № 26 (1). P. 20–25. doi:10.1200/JCO.2007.11.6905.
18. Cuatrecasas M., Villanueva A., Matias-Guiu X., Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases // Cancer. 1997. Vol. 79 (8). P. 1581–1586.
19. Elattar A., Warburton K.G., Mukhopadhyay A., Freer R.M., Shaheen F., Cross P., Plummer E.R., Robson C.N., Edmondson R.J. Androgen receptor expression is a biological marker for androgen sensitivity in high grade serous epithelial ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2012. Vol. 124 (1). P. 142–147. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.004.
20. Fedorova O.E., Lyubchenko L.N., Payanidi Yu.G., Kazubskaya T.P., Amosenko F.A., Garkavtseva R.F., Zasedatelev A.S., Nasedkina T.V. Analysis of BRCA1/2 and CHEK2 Common Mutations in Ovarian Cancer and Primary Multiple Tumors Involving the Ovaries (Russian Population) // Mol. Biol. 2007. Vol. 41 (1). P. 32–36.
21. Harding M., Cowan S., Hole D., Cassidy L., Kitchener H., Davis J., Leake R. Estrogen and progesterone receptors in ovarian cancer // Cancer. 1990. Vol. 65 (3). P. 486–491.
22. Johannsson, O.T., Ranstam J., Borg A., Olsson H. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden // H. J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 16 (2). P. 397–404.
23. Kurman R.J., Shih Ie. M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm // Hum. Pathol. 2011. Vol. 42 (7). P. 918–931. doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.003.
24. Leary J.A., Edwards B.G., Houghton C.R., Kefford R.F., Friedlander M.L. Amplification of HER-2/neu oncogene in human ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 1992. Vol. 2 (6). P. 291–294.
25. Litton J.K., Ready K., Chen H., Gutierrez-Barrera A., Etzel C.J., Meric-Bernstam F., Gonzalez-Angulo A.M., Le-Petross H., Lu K., Hortobagyi G.N., Arun B.K. Earlier age of onset of BRCA mutation-related cancers in subsequent generations // Cancer. 2012. Vol. 118 (2). P. 321–325. doi: 10.1002/cncr.26284.
26. McAlpine J.N., Wiegand K.C., Vang R., Ronnett B.M., Adamiak A., Köbel M., Kalloger S.E., Swenerton K.D., Huntsman D.G., Gilks C.B., Miller D.M. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy // BMC Cancer. 2009 Vol. 10 (9). P. 433. doi: 10.1186/1471-2407-9-433.
27. Nodin B., Zendeirokh N., Jenny Brändstedt, Nilsson E., Manjer J., Brennan D., Jirstrom K. Increased androgen receptor expression in serous carcinoma of the ovary is associated with an improved survival // J. Ovarian Res. 2010. Vol. 17 (3). P. 14. doi: 10.1186/1757-2215-3-14.
28. Obata K., Morland S.J., Watson R.H., Hitchcock A., Chenevix-Trench G., Thomas E.J., Campbell I.G. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors // Cancer Res. 1998. Vol. 58 (10). P. 2095–2097.
29. Palacios J., Gamallo C. Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas // Cancer Res. 1998. Vol. 58 (7). P. 1344–1347.
30. Sato N., Tsunoda H., Nishida M., Morishita Y., Takimoto Y., Kubo T., Noguchi M. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary // Cancer Res. 2000. Vol. 60 (24). P. 7052–7056.
31. Sieh W., Kobel M., Longacre T., Bowtell D., deFazio A., Goodman M., Høgdall E., Deen S., Wentzensen N., Moysich K.B., Brenton J.D., Clarke B.A., Menon U., Gilks C.B., Kim A., Madore J., Fereday S., George J., Galletta L., Lurie G., Wilkens L.R., Carney M.E., Thompson P.J., Matsuno R.K., Kjør S.K., Jensen A., Høgdall C., Kalli K.R., Fridley B.L., Keeney G.L., Vierkant R.A., Cunningham J.M., Brinton L.A., Yang H.P., Sherman M.E., García-Closas M., Lissowska J., Odunsi K., Morrison C., Lele S., Bshara W., Sucheston L., Jimenez-Linan M., Driver K., Alsop J., Mack M., McGuire V., Rothstein J.H., Rosen B.P., Bernardini M.Q., Mackay H., Oza A., Wozniak E.L., Benjamin E., Gentry-Maharaj A., Gayther S.A., Tinker A.V., Prentice L.M., Chow C., Anglesio M.S., Johnatty S.E., Chenevix-Trench G., Whittemore A.S., Pharoah P.D., Goode E.L., Huntsman D.G., Ramus S.J. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14 (9). P. 853–862. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70253-5.
32. Stratton I.F., Tompson D., Borbow L. The genetic epidemiology of early-onset epithelial ovarian cancer. A population-based study // Am. J. Hum. Genet. 1999. Vol. 65. P. 1725–1732.
33. Susptsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Grodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenko N.N., Shiyanov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Yu., Matsko D.E., Maximov S.Ya., Urmancheyeva A.F., Porhanova N.V., Imyanitov E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // Hered. Cancer Clin. Pract. 2009. Vol. 7 (1). P. 5. doi: 10.1186/1897-4287-7-5.
34. Tothill R.W., Tinker A.V., George J., Brown R., Fox S.B., Lade S., Johnson D.S., Trivett M.K., Etemadmoghadam D., Locandro B., Traficante N., Fereday S., Hung J.A., Chiew Y.E., Haviv I., Australian Ovarian Cancer Study Group, Gertig D., DeFazio A., Bowtell D.D. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome // J. Clin. Cancer Res. 2008. Vol. 14 (16). P. 5198–5208. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0196.
35. Vang R., Shih I., Kurman R.J. Ovarian Low-grade and High-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems // Adv. Anat. Pathol. 2009. Vol. 16. № 5. P. 267–282. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181b4fffa. Review.